

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

26.06.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年 2月14日
Date of Application:

REC'D 15 AUG 2003

WIPO PCT

出願番号 特願2003-037167
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP 2003-037167]

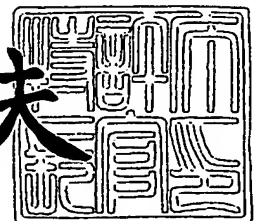
出願人 学校法人慶應義塾
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 8月 1日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 C0030170

【提出日】 平成15年 2月14日

【あて先】 特許庁長官殿

【発明の名称】 悪疫質治療剤

【請求項の数】 5

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区日吉3丁目14番1号 慶應義塾
 大学理工学部内

 【氏名】 梅澤 一夫

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都新宿区信濃町35番 慶應義塾大学医学部内

 【氏名】 堀口 裕

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都新宿区信濃町35番 慶應義塾大学医学部内

 【氏名】 中島 淳

【特許出願人】

 【識別番号】 899000079

 【氏名又は名称】 学校法人 慶應義塾

【代理人】

 【識別番号】 100071283

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 一色 健輔

【選任した代理人】

 【識別番号】 100084906

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 原島 典孝

【選任した代理人】

【識別番号】 100098523

【弁理士】

【氏名又は名称】 黒川 恵

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 011785

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

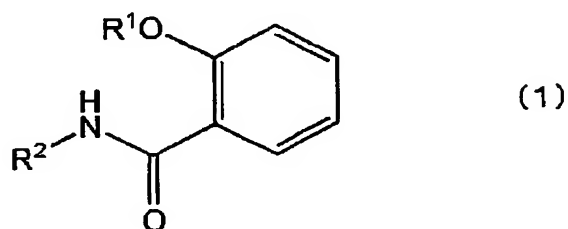
【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書
【発明の名称】 悪疫質治療剤
【特許請求の範囲】

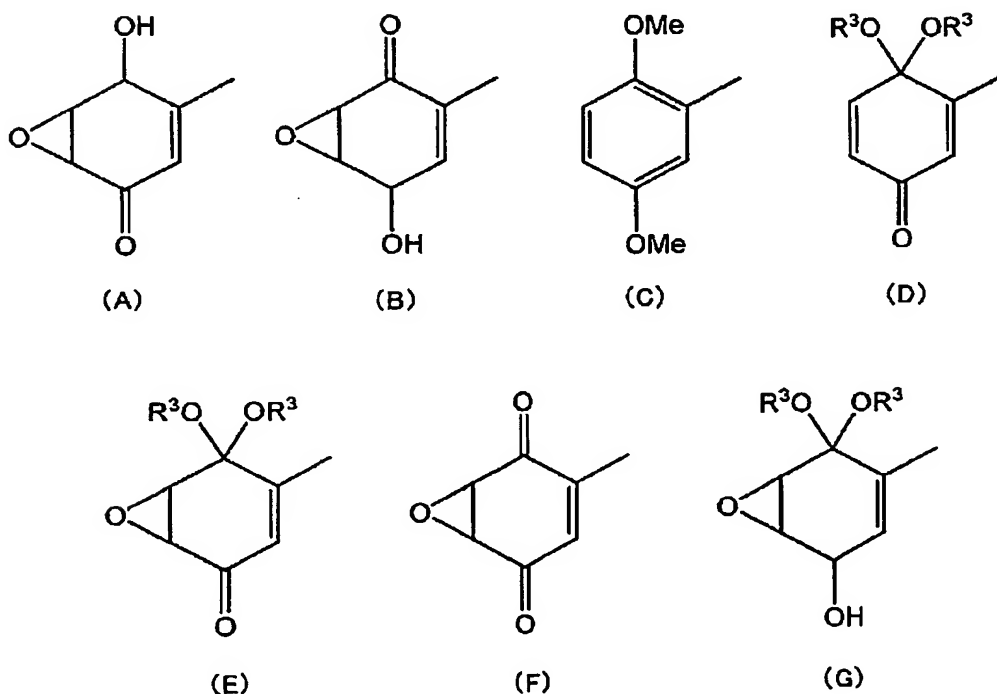
【請求項 1】 下記的一般式(1)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする悪疫質治療剤。

【化 1】



(式中、 R^1 は水素原子または C 2 ～ 4 のアルカノイル基であり、 R^2 は、下記の式(A)から(G)のいずれかで表される基である。)

【化 2】

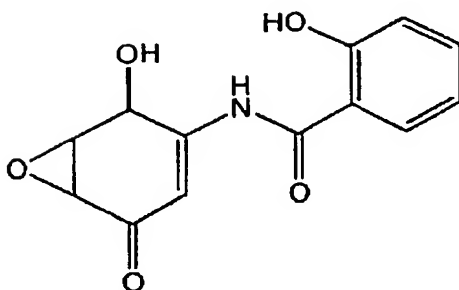


(式中、 R^3 は C 1 ～ 4 のアルキル基である。)

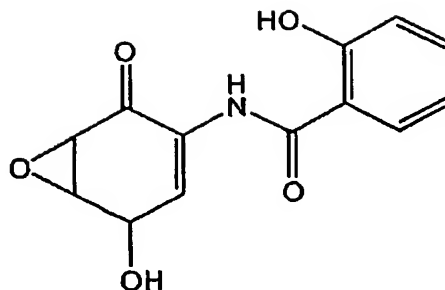
【請求項 2】 前記化合物が下記の式 (1 a) または (1 b) であることを

特徴とする請求項 1 に記載の悪疫質治療剤。

【化 3】



(1a)



(1b)

【請求項 3】 腫瘍患者における癌悪疫質の治療剤であることを特徴とする請求項 1 ～ 2 に記載の悪疫質治療剤。

【請求項 4】 腫瘍患者における癌悪疫質の症状である、体重減少、ヘマトクリット値の減少、脂肪の減少、および筋肉の減少のうち、少なくとも一つの症状を予防または改善することを特徴とする請求項 1 ～ 3 に記載の悪疫質治療剤。

【請求項 5】 NF- κ B 阻害作用を有する化合物を有効成分として含有する悪疫質治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、悪疫質治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

悪疫質 (cachexia; 悪液質とも表記される。) は、悪性腫瘍、結核、糖尿病、血液疾患、内分泌・代謝疾患などの慢性病において、食欲不振、進行する体重減少、貧血、皮膚乾燥、浮腫などを主症状とする全身不良を呈する疾患である。特に悪性腫瘍の末期患者などに、よくみられる症状であり、体重の減少・貧血などを中心とした全身機能の低下を示す。癌患者が悪疫質を発症すると、合併症のり

スクが高くなり、化学療法に対する反応が悪くなる。さらに、全身の衰弱のため、癌に対する化学療法や放射線治療の副作用も大きくなり、悪疫質のため死に至ることもある。

【0003】

これまで、悪疫質が発症する詳細なメカニズムは、完全には解明されていないが、近年になって、インターロイキン6 (IL-6) や腫瘍壊死因子 α (TNF- α) など、幾つかのサイトカインの関与を含め、ようやく、そのメカニズムに関する手がかりが得られるようになってきた(例えば、非特許文献1参照)。例えば、癌悪疫質における様々な症状の発現機序としては、悪疫質によって発現が誘導され過剰発現したサイトカインが、中枢神経系に作用し、摂食減少、発熱、低血圧、無気力状態などの症状を引き起こし、また糖質、タンパク質、脂質の異化の亢進状態を招くとされる。

【0004】

このような悪疫質における症状を抑制するのにステロイド投与が有効である。悪疫質患者にステロイドを投与すると、ステロイドの免疫反応抑制作用やそれによる抗炎症作用、さらに悪疫質誘導サイトカインの産生抑制作用により、癌悪疫質の代謝異常が是正され、体重減少、食欲不振、無気力、味覚異常、貧血などの悪疫質症状が軽減、改善される。しかし、ステロイドの長期服用は、その重篤な副作用が大きな問題となる。ステロイドは、本来自己の持つホルモンであるため、摂取したステロイドは過剰なホルモンと同様の作用効果を示し、例えば、腎臓における塩の再吸収に関与することにより、副作用として浮腫や高血圧が現われることがある。

【0005】

一方、オメガ3不飽和脂肪酸が、IL-6などの炎症性サイトカインの産生を抑制したり、急性期反応蛋白の合成に影響することを利用して、EPA (eicosapentaenoic acid) の投与が悪疫質の改善に一定の効果を上げている。しかし、このような栄養製剤は、作用が間接的であるため、顕著で確実な効果は期待しにくい。

【0006】

【非特許文献1】

最新医学 1999年 54巻10号 2502-2507頁

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

そこで、ステロイドのような広範な作用を有する薬剤とは異なり、悪疫質に特異的で、効果の顕著な薬剤の開発が求められるようになった。このような要請の下、例えば、サリドマイドにはTNF- α の阻害効果があるため、悪疫質の症状の改善が期待され、癌悪疫質の治療剤として用いられるようになった。しかし、TNF- α には、血管新生という生体内での別の作用があり、従って、サリドマイドを投与すると、血管新生も阻害されるという副作用が生じる。このように、比較的特異性の高い薬剤であっても、副作用は必ず生じるのであるから、さまざまな状況下での使用を考慮すると、異なる作用機序を有する様々な薬剤の開発が望まれる。

【0008】

そこで、本発明は、悪疫質の症状を予防または改善する、特異性の高い悪疫質治療剤を提供することを目的とする。

【0009】

【課題を解決するための手段】

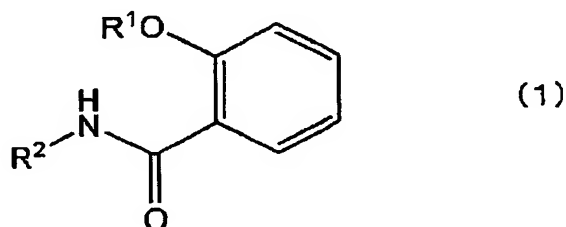
NF- κ Bは核内で機能する転写因子であるが、その内因性抑制因子であるI κ Bの存在下では、それらは複合体を形成し、不活性型として細胞質に存在する。細胞がTNF- α などによる刺激を受けると、I κ Bの分解が誘導されてNF- κ Bが活性化し、活性化したNF- κ Bは、核内に移行してDNAのNF- κ B結合サイトに結合し、免疫反応や炎症反応に関与するサイトカイン（例えば、IL-1、IL-2、IL-8、TNF- α など）および細胞接着分子（例えば、ICAM-1、VCAM-1など）をコードする遺伝子の発現を調節する（Ghosh, S.ら, Annu.Rev.Immunol. 16: 225-260 (1998)）。このように、TNF- α の機能発現のための細胞内ターゲット分子の一つはNF- κ Bであると考えられる。

【0010】

悪疫質発症のメカニズムにIL-6やTNF- α が関与しているとする、その細胞内ターゲット分子であるNF- κ Bの機能阻害は、悪疫質による症状の予防/改善に有効である可能性があると考えた。近年、NF- κ Bの活性化阻害作用を有する物質として、下記の一般式(1)で表される化合物が開発された(国際公開第W0 01/12588号パンフレット; Matsumotoら, Bioorg. Med. Chem. Lett. 10, 865 (2000))。

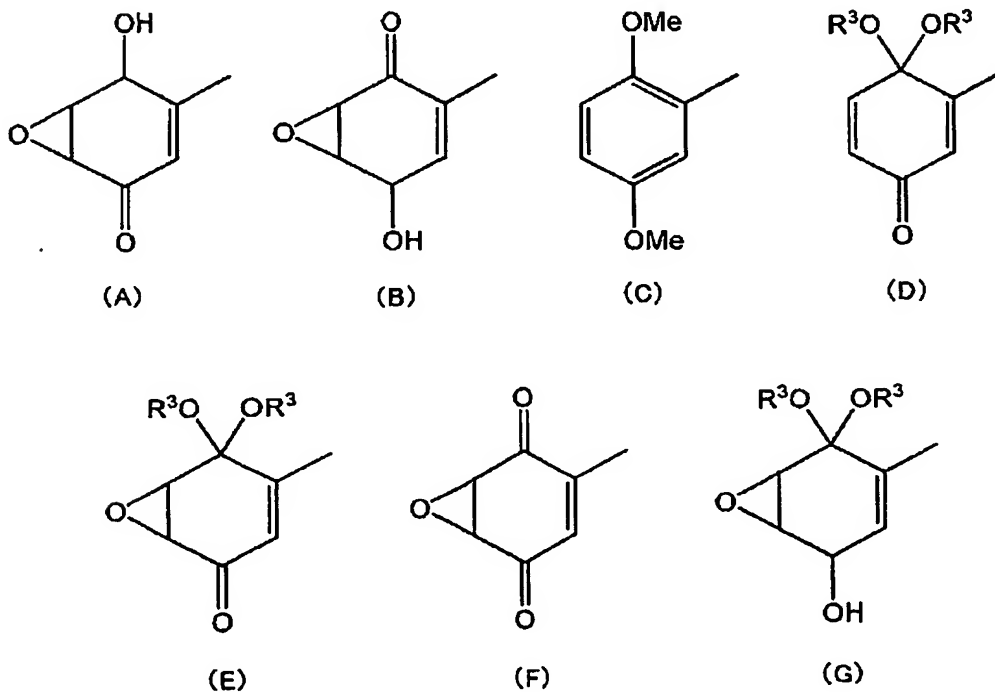
【0011】

【化1】



(式中、R¹は水素原子またはC2~4のアルカノイル基であり、
R²は、下記の式(A)から(G)のいずれかで表される基である。)

【化2】



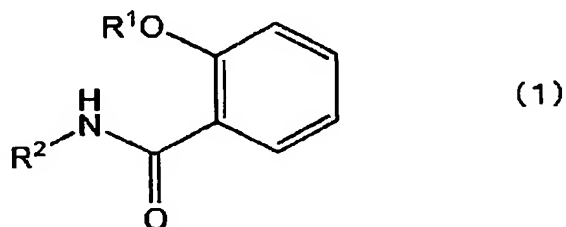
(式中、 R^3 はC 1～4 のアルキル基である。)

悪疫質の症状を誘発したモデルマウスに上記化合物を投与し、症状を観察したところ、悪疫質の症状の予防／改善に有効であることがわかり、本発明が完成した。

【0012】

本発明の悪疫質治療剤は、下記の一般式(1)で表される化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する。

【化3】

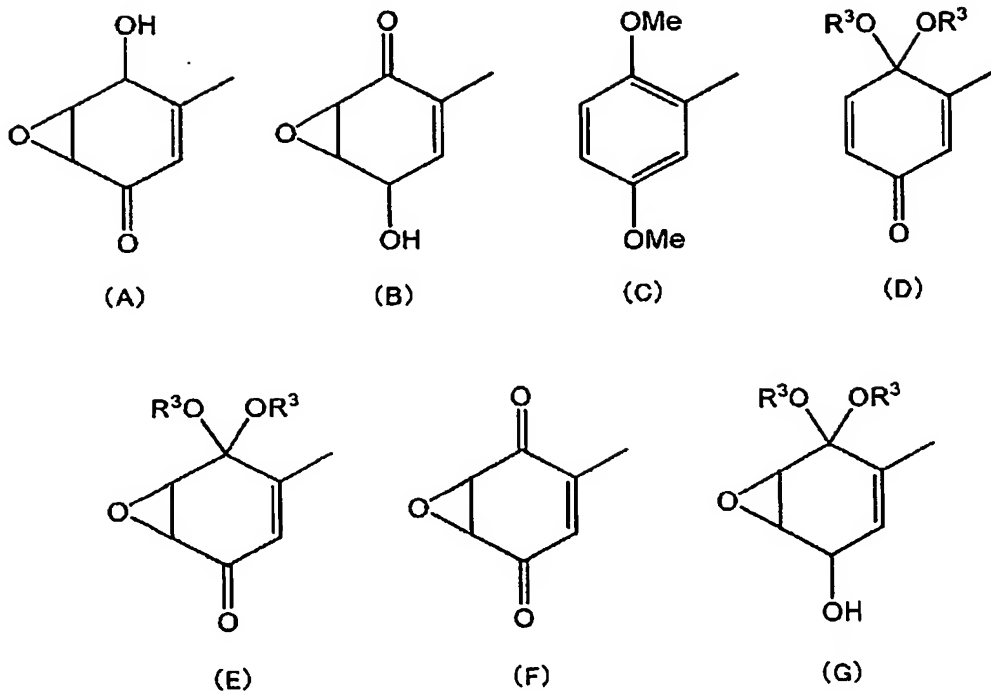


式中、 R^1 は水素原子またはC 2～4 のアルカノイル基であり、アルカノイル基としては、アセチル、プロピオニル、ブタノイル基及びこれらの異性体基が挙げられ、特にアセチル基が好ましい。

【0013】

R^2 は、下記の式(A)から(G)のいずれかで表される基である。

【化4】

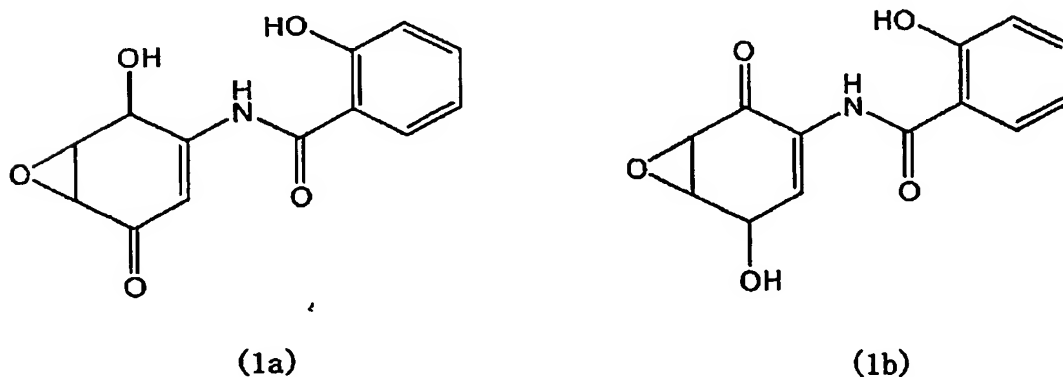


式中、R³はC1～4のアルキル基であり、アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびこれらの異性体基が挙げられ、特にメチル基、エチル基が好ましい。

【0014】

また、前記化合物が下記の式(1a)または(1b)であることを特徴としてもよい。

【化5】



ここで、式(1a)または(1b)で表される化合物は、ラセミ体であってもよいし、光学活性体（それぞれの鏡像異性体）であってもよい。式(1a)で表される化合物（以下、「DHMEQ」と記す）が、悪疫質による症状の予防／改善に特に効果的である。DHMEQの急性毒性値(LD₅₀)は、マウスについて腹腔内投与で187.5 mg/kgである。

【0015】

また、これらの化合物が、担癌患者における癌悪疫質の治療剤であることを特徴としてもよいが、悪疫質を発症している患者であれば、その原因は癌でなくてもよい。

【0016】

また、担癌患者における癌悪疫質の症状である、体重減少、ヘマトクリット値の減少、脂肪重量の減少、及び筋肉重量の減少のうち、少なくとも一つの症状が予防されるか、または改善することを特徴としてもよい。ただし、悪疫質に伴う諸症状は、これらに限らず、皮膚乾燥や浮腫などであっても、本発明の技術的範囲に属する。

【0017】

さらに、本発明の悪疫質治療剤は、NF- κ B阻害作用を有する化合物を有効成分として含有してもよい。

【0018】

【発明の実施の形態】

以下、本発明の化合物の製造方法、使用形態、使用例（実施例）について、詳細に記述する。

【0019】

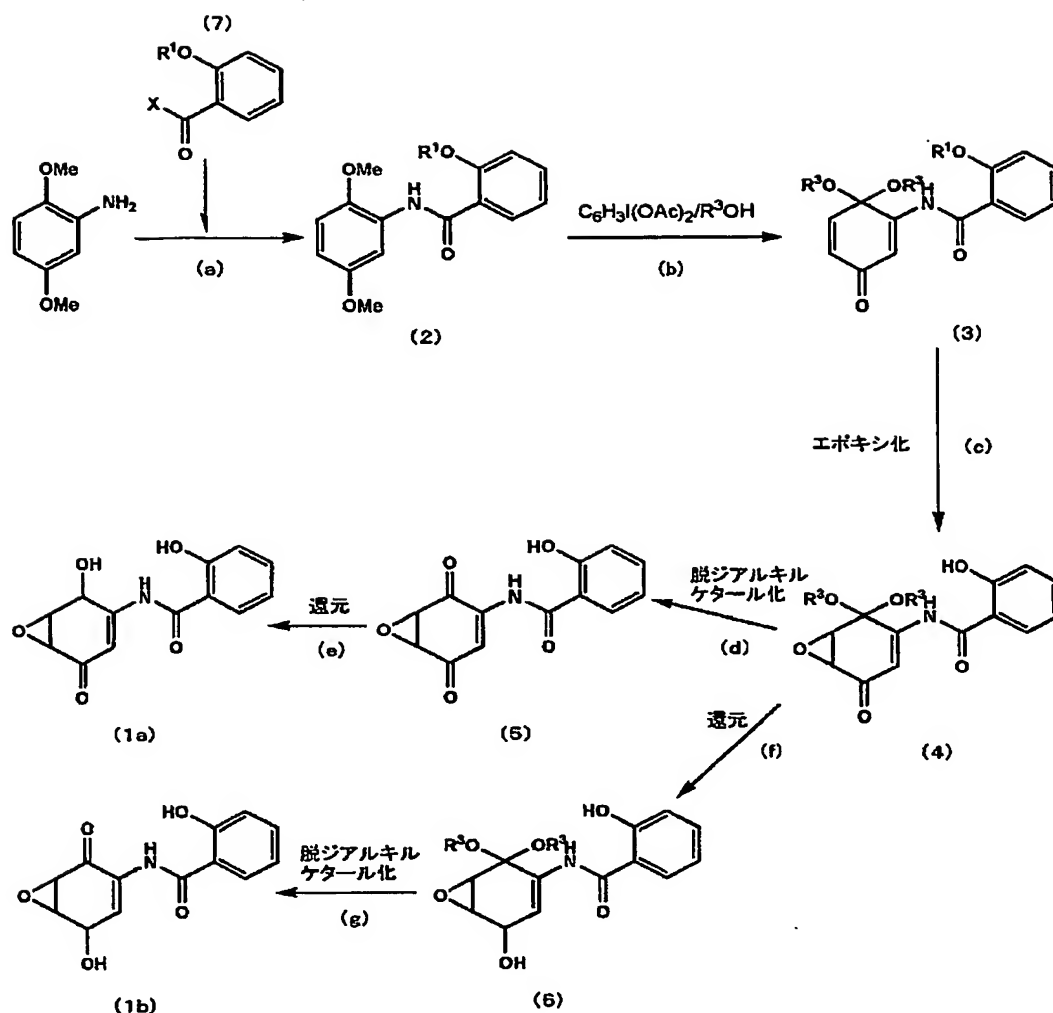
==本発明の化合物の製造方法==

一般式(1)で表される化合物は、Wipfらの合成法（Synthesis, 12号, 1549～1561頁, 1995年）に準じて製造することができる。

【0020】

以下に、一般式(1)で表される化合物の製造方法の一例を下記の反応工程式に基づいて説明する。

【化 6】



工程 a : N-(2-アルカノイルベンゾイル)-2,5-ジメトキシアニリンの調製

2,5-ジメトキシアニリンを溶媒（ピリジンなど）に溶解させ、 $-78 \sim 50^\circ\text{C}$ 、好ましくは氷冷下で、式（7）のO-アルカノイルサリチロイルハライドの酢酸エチル溶液を加えて、攪拌しながら反応させる。水を加えて反応を停止させた後、酢酸エチルを加え、塩酸、水、重曹水、水で順次洗浄し、乾燥後、減圧濃縮、及び真空乾燥することにより式（2）で示されるN-(2-アルコキシベンゾイル)-2,5-ジメトキシアニリン化合物が得られる。この化合物は精製せず、次の工程に使用できる。

【0021】

工程 b: 3-(O-アルカノイルサリチロイルアミド)-4, 4-ジアルコキシ-2, 5-シクロヘキサジエノン化合物の調製

上記で得られた式(2)の化合物をメタノールなどの溶媒に溶解させ、-20~50℃、好ましくは氷冷下で、ジアセトキシオードベンゼンを加え、室温で攪拌しながら反応させる。減圧濃縮後、酢酸エチルを加え、重曹水、食塩水で順次洗浄し、溶剤を減圧濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、式(3)で示される3-(O-アルカノイルサリチロイルアミド)-4, 4-ジアルコキシ-2, 5-シクロヘキサジエノン化合物が得られる。

【0022】

工程 c: 5, 6-エポキシ-4, 4-ジアルコキシ-3-サリチロイルアミド-2-シクロヘキセノン化合物の調製

式(3)で示される3-(O-アルカノイルサリチロイルアミド)-4, 4-ジアルコキシ-2, 5-シクロヘキサジエノンを溶剤(テトラヒドロフラン、メタノールなど)に溶解させ、-20~50℃、好ましくは氷冷下で、過酸化水素水及び水酸化ナトリウムを加え、攪拌しながら反応させる。反応液に酢酸エチルを加え、塩酸溶液、チオ硫酸ナトリウム水溶液、食塩水で順次洗浄し、大気中で乾燥した後、真空乾燥する。残存する原料化合物を除去するため、残渣をアセトンに溶解させ、p-トルエンスルホン酸を加え、室温で攪拌して原料化合物を分解する。メタノールを減圧留去して得られた残渣に酢酸エチルを加え、水で洗浄する。酢酸エチル層を乾燥して得られた残留物をカラムクロマトグラフィーで精製して、式(4)で示される5, 6-エポキシ-4, 4-ジアルコキシ-3-サリチロイルアミド-2-シクロヘキセノン化合物が得られる。

【0023】

工程 d: 5, 6-エポキシ-2-サリチロイルアミド-2-シクロヘキセン-1, 4-ジオンの調製

式(4)の5, 6-エポキシ-4, 4-ジアルコキシ-3-サリチロイルアミド-2-シクロヘキセノン化合物を塩化メチレンに溶解させ、氷冷下無機酸または有機酸(三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体など)を加え、攪拌しながら反

応させる。反応液に溶剤（酢酸エチルなど）を加え、水で洗浄し、酢酸エチル層を濃縮した後、得られた残渣をメタノールで洗浄して式（5）で示される5, 6-エポキシ-2-サリチロイルアミド-2-シクロヘキセン-1, 4-ジオンが得られる。

【0024】

工程 e: 5, 6-エポキシ-4-ヒドロキシ-3-サリチロイルアミド-2-シクロヘキセノン（1a, DHMEQ）の調製

式（5）で示される5, 6-エポキシ-2-サリチロイルアミド-2-シクロヘキセン-1, 4-ジオンを、溶媒（メタノール、エタノール、THFなど）に懸濁し、-78～50℃、好ましくは氷冷下で、還元剤（水素化ホウ素ナトリウムなど）を加えて反応させる。反応液に溶剤（酢酸エチル、塩化メチレンなど）を加え、塩酸、水で順次洗浄し、溶剤層を乾燥後、減圧濃縮して、メタノールで懸濁、攪拌、洗浄して、式（1a）で示される5, 6-エポキシ-4-ヒドロキシ-3-サリチロイルアミド-2-シクロヘキセノン（1a, DHMEQ）が得られる。

【0025】

工程 f: 3, 3-ジアルコキシ-4, 5-エポキシ-6-ヒドロキシ-2-サリチロイルアミドシクロヘキセンの調製

式（4）の5, 6-エポキシ-4, 4-ジアルコキシ-3-サリチロイルアミド-2-シクロヘキセノン化合物をメタノールなどの溶剤と重曹水混合溶媒に溶解し、-78～50℃、好ましくは氷冷下で、還元剤（水素化ホウ素ナトリウムなど）を加え、攪拌しながら反応させる。反応液に溶剤（酢酸エチルなど）を加え、塩酸、水で順次洗浄し、溶剤層を乾燥後、減圧濃縮、真空乾燥し、カラムクロマトグラフィーなどで精製して、式（6）で示される3, 3-ジアルコキシ-4, 5-エポキシ-6-ヒドロキシ-2-サリチロイルアミドシクロヘキセンを得る。

【0026】

工程 g: 5, 6-エポキシ-4-ヒドロキシ-2-サリチロイルアミド-2-シクロヘキセノン（1b）の調製

式(6)で示される3,3-ジアルコキシ-4,5-エポキシ-6-ヒドロキシ-2-サリチロイルアミドシクロヘキセンを溶剤(アセトンなど)に溶解させ、p-トルエンスルホン酸を加え、室温で攪拌しながら反応させる。反応液に溶剤(酢酸エチルなど)を加え、水で洗浄し、溶剤層を乾燥し、減圧濃縮して、精製して、式(1b)の5,6-エポキシ-4-ヒドロキシ-2-サリチロイルアミド-2-シクロヘキセノン(1b)を得ることができる。

【0027】

一般式(1)で表される化合物は、弱酸性物質であり、それらの塩としては第4級アンモニウム塩などの有機塩基の塩、あるいは各種金属との塩、例えばナトリウムのようなアルカリ金属との塩があり、これらの塩の形で利用できる。これらの塩は、公知の方法で製造することができる。

【0028】

==本発明の化合物の使用形態==

一般式(1)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩は、単独で使用してもよいし、あるいは他の薬剤(例えば、他の抗癌剤、ホルモン療法剤)と組み合わせて使用してもよい。

【0029】

一般式(1)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩をヒトに投与する場合には、例えば、成人1日あたり約1~100 mg/kg(体重)、好ましくは4~12 mg/kg(体重)の投与量で、1回または数回に分けて経口投与または静注するとよいが、その投与量や投与回数は、疾患の種類、症状、年齢、投与方法などにより適宜変更しうる。

【0030】

一般式(1)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩は、薬理上許容される担体と配合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などの製剤にして、経口投与してもよいし、注射剤などの製剤にして腹腔内や静脈内へ注射する、あるいは、坐薬などの製剤にして直腸内投与するような態様で非経口投与することもできる。薬理上許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、

結合剤、崩壊剤、液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。製剤中の一般式(1)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩(有効成分)の含有率は、1～90重量%の間で変動させることができる。例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの形態をとる場合には、有効成分を5～80重量%含有させるのが好ましい。シロップ剤などの液剤の場合には、有効成分を1～30重量%含有させるのが好ましい。さらに、非経口投与する注射剤の場合には、有効成分を1～10重量%含有させるのが好ましい。

【0031】

一般式(1)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩の製剤化は、賦形剤(乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニトールなどの糖類、バレイショ、コムギ、トウモロコシなどのデンプン、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機物、結晶セルロースなど)、結合剤(デンプンのり液、アラビアゴム、ゼラチン、アルギン酸ナトリウム、メチルセルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースなど)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム、タルク、水素添加植物油、マクロゴール、シリコーン油)、崩壊剤(デンプン、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、CMC・Na、CMC・Ca、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、アルギン酸ナトリウムなど)、矯味矯臭剤(乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニトール、芳香性精油類など)、溶剤(注射用水、滅菌精製水、ゴマ油、ダイズ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油など)、安定剤(窒素、二酸化炭素などの不活性ガス、EDTA、チオグリコール酸などのキレート剤、亜硫酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、L-アスコルビン酸、ロンガリットなどの還元物質など)、保存剤(パラオキシ安息香酸エステル、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェノール、塩化ベンザルコニウムなど)、界面活性剤(水素添加ヒマシ油、ポリソルベート80、20など)、緩衝剤(クエン酸、酢酸、リン酸のナトリウム塩、ホウ酸など)、希釈剤などを用いて、公知の方法で行われる。

【0032】

【実施例】

一般式 (1) で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩の悪疫質に対する効果を検定するため、悪疫質を誘発したBALB/cヌードマウスをヒト悪疫質患者のモデルマウスとして用いた。この際、悪疫質症状の誘発には、アンドロゲン非感受性ヒト前立腺癌細胞株 J C A - 1 を用いた。

【0 0 3 3】

以下、本発明にかかる実施例を詳細に説明する。以下の記載では、特に説明がない場合、J. Sambrook, E. F. Fritsch & T. Maniatis (Ed.), Molecular cloning, a laboratory manual (2nd edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (1989); F. M. Ausubel, R. Brent, R. E. Kingston, D. D. Moore, J.G. Seidman, J. A. Smith, K. Struhl (Ed.), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Ltd. などの標準的なプロトコール集に記載の方法、あるいはそれを修飾したり、改変した方法を用いる。また、市販の試薬キットや測定装置を用いている場合には、特に説明が無い場合、それらに添付のプロトコールを用いる。

【0 0 3 4】**<実施例 1>**

DHME Q による NF- κ B 活性の阻害効果を測定するため、NF- κ B の転写活性を指標に、様々な濃度の DHME Q に対する NF- κ B 活性を測定した。レポーターには、NF- κ B 結合配列を 6 コピー繰り返して有するプロモーターの下流に、ルシフェラーゼ遺伝子をレポーターとして有するベクターコンストラクト (p6kb-Luc) を用いた。このレポータープラスミドを、GenePOETER (商標; Gene Therapy Systems) を用いて、J C A - 1 細胞にトランスフェクトした。トランスフェクションの 14 時間後に、細胞培地に 2.5, 5, 10, 20, 40 μ g/ml の DHME Q を添加し、さらに 8 時間培養して、細胞を回収し、ルシフェラーゼ活性を測定した。コントロールとして、何も処理を行わないものと、DHME Q を含有しない溶媒 (ここでは DMSO) のみで処理したものをとり、同時に実験を行った。それぞれのルシフェラーゼ活性を測定し、その絶対値をそれぞれの殺細胞率で標準化して表した。なお、全ての実験は独立に 3 回行い、平均

値と標準偏差を算出した。結果を図 1 に示す。

【0035】

図 1 に明らかなように、細胞内の NF- κ B 活性は、投与した DHMEQ 濃度が高くなるほど、阻害効果が有意に大きくなった。このことから、DHMEQ は、JCA-1 細胞の NF- κ B 活性を、濃度依存的に阻害することが明らかとなった。

【0036】

<実施例 2>

悪疫質の症状に対する DHMEQ の効果を測定するため、上記ヌードマウスを用いて、悪疫質モデルマウスを作製した。6 週令のヌードマウス側腹皮下に、PBS 100 μ l に懸濁した 1×10^7 個の JCA-1 細胞を接種した（以下、担癌マウスと呼ぶ）。接種されたマウスは、接種 14 日後、触診できる位に腫瘍が増大した時点で、ランダムに 3 つのグループに分け、グループ 2（Gr 2；13 匹）には 8 mg/kg 体重の DHMEQ を毎日投与し、グループ 3（Gr 3；13 匹）には DMSO を毎日投与し、グループ 4（Gr 4；11 匹）には何も投与しなかった。なお、JCA-1 細胞を接種していない正常ヌードマウスをグループ 1（Gr 1；14 匹）とした（以下、正常マウスと呼ぶ）。DHMEQ を投与した翌日より、1 日おきに、体重（図 2）と腫瘍径より算出した腫瘍重量（図 3）を測定した。DHMEQ 投与開始後 26 日目に、全てのマウスを解剖し、腫瘍の重量（図 4）、精巣周囲の脂肪の重量（図 5）、腓腹筋の重量（図 6）、ヘマトクリット値（図 7；血中細胞成分の全血液量に対する容積の割合。血液を遠心することによって測定できる。）を測定し、グループごとに測定値を集計した。

【0037】

実験結果を以下に述べる。まず、8 mg/kg 体重の DHMEQ 投与群（Gr 2）は、非投与群（Gr 3，Gr 4）に対し、有意に体重の減少が抑制された（図 2）。しかし、上記の濃度の DHMEQ では、腫瘍の退縮効果は観察されなかった（図 3、図 4）。実験終了時（DHMEQ 投与開始後 26 日目）における測定では、精巣周囲の脂肪の重量（図 5）や腓腹筋の重量（図 6）は、DHMEQ 投与群（Gr 2）において、非投与群（Gr 3，Gr 4）に対し、有意に重量の

減少が抑制された。また、ヘマトクリック値では、DHMEQ投与群（Gr 2）において、非投与群（Gr 3, Gr 4）に対し、有意に回復傾向にあった。実験終了時に各群ごとに各臓器の重量を測定し、比較検討したが、DHMEQの投与による各臓器への好ましくない影響は認められなかった（図 8）。

【0038】

以上より、JCA-1細胞の接種によって癌を生じ、悪疫質症状を引き起こしたマウスに対し、DHMEQを投与することにより、生じた癌の大きさや重量に影響を与えない濃度であっても、悪疫質症状の緩和や抑制が観察された。

【0039】

本発明の目的、特徴、利点及びそのアイデアは、本明細書の記載により、当業者には明らかであろう。以上に記載された発明の実施の形態及び具体的な実施例などは、本発明の好ましい態様を示すものであり、例示または説明のために示されているのであって、本発明をそれらに限定するものではない。本明細書で開示されている本発明の意図並びに範囲内で、本明細書に記した記載に基づき、様々な改変並びに修飾ができることは、当業者には明らかである。

【0040】

【発明の効果】

本発明によって、悪疫質の症状を予防または改善する、特異性の高い悪疫質治療剤を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

本発明の一実施例において、p6kb-LucをJCA-1細胞にトランスフェクトし、様々な濃度のDHMEQを投与した時のルシフェラーゼ活性を示すグラフである。

【図 2】

本発明の一実施例において、JCA-1細胞を接種した担癌マウスにDHMEQを投与した時のマウスの体重の時間的变化を示すグラフである。

【図 3】

本発明の一実施例において、JCA-1細胞を接種した担癌マウスにDHMEQ

Qを投与した時の腫瘍径より算出した腫瘍重量の時間的変化を示すグラフである。

【図 4】

本発明の一実施例において、JCA-1細胞を接種した担癌マウスにDHMEQを投与開始後26日目の腫瘍重量を示すグラフである。

【図 5】

本発明の一実施例において、JCA-1細胞を接種した担癌マウスにDHMEQを投与開始後26日目の精巣周囲の脂肪の重量を示すグラフである。

【図 6】

本発明の一実施例において、JCA-1細胞を接種した担癌マウスにDHMEQを投与開始後26日目の腓腹筋の重量を示すグラフである。

【図 7】

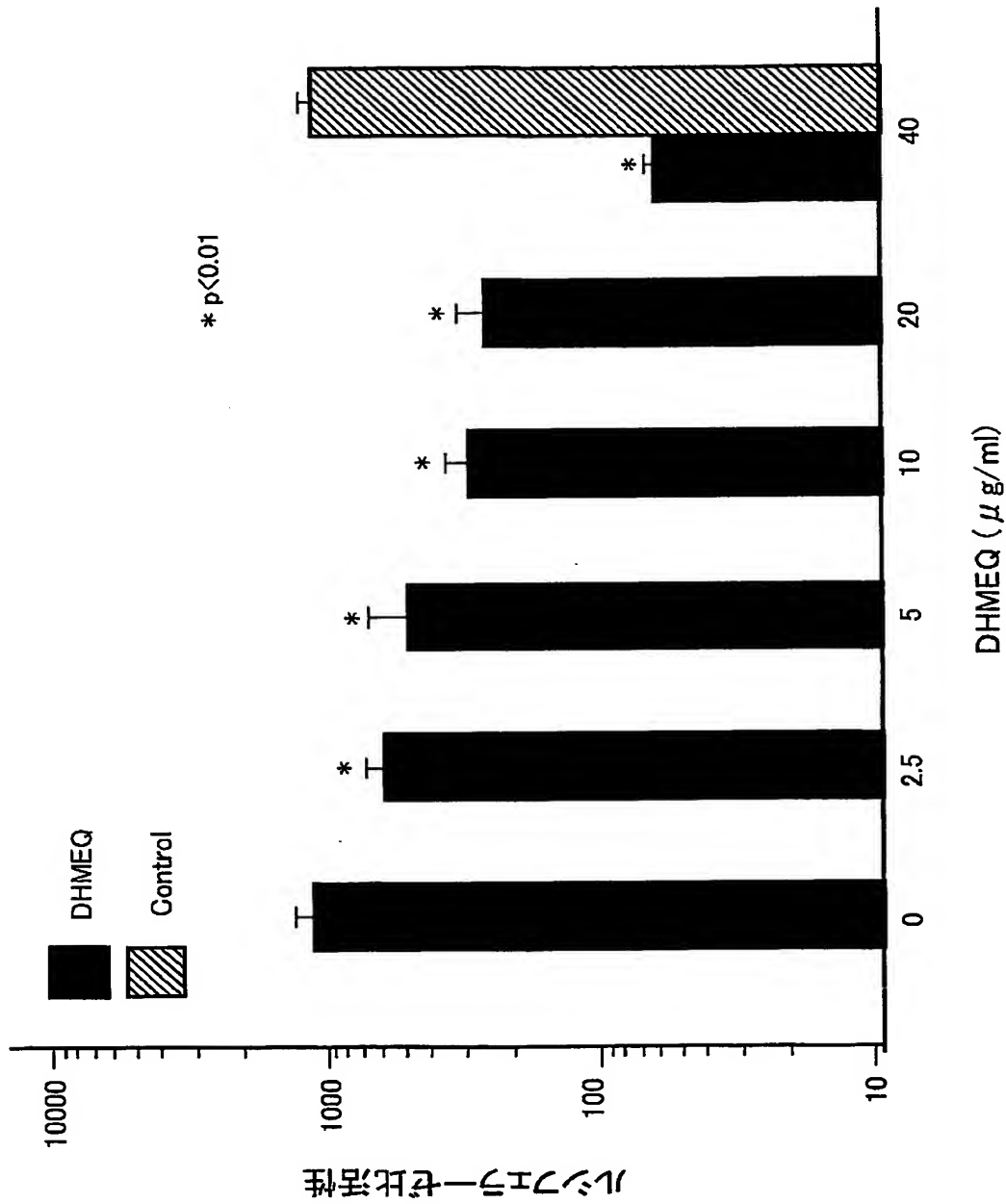
本発明の一実施例において、JCA-1細胞を接種した担癌マウスにDHMEQを投与開始後26日目のヘマトクリット値を示すグラフである。

【図 8】

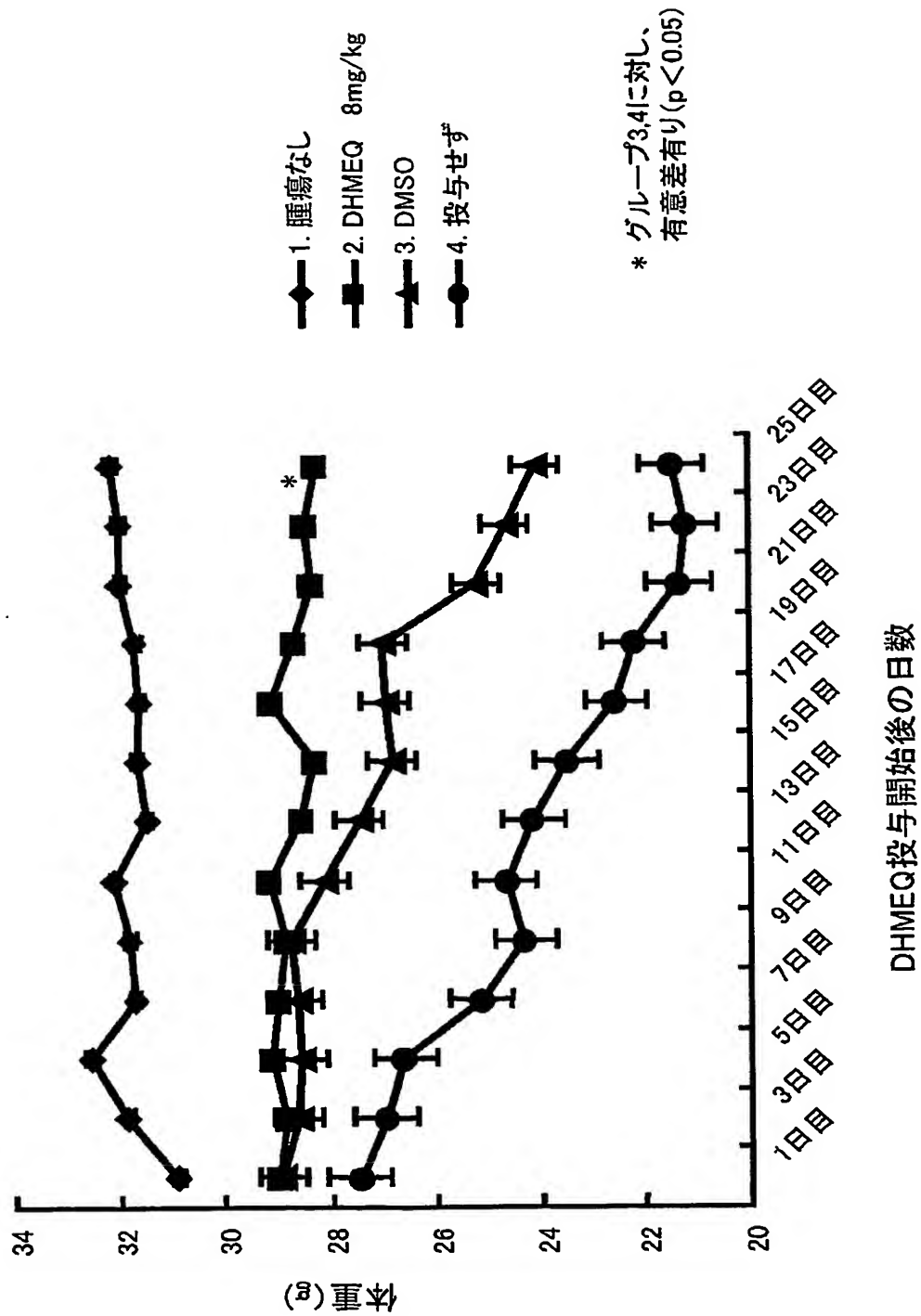
本発明の一実施例において、JCA-1細胞を接種した担癌マウスにDHMEQを投与開始後26日目に解剖して測定した各臓器の重量を示す表である。

【書類名】 図面

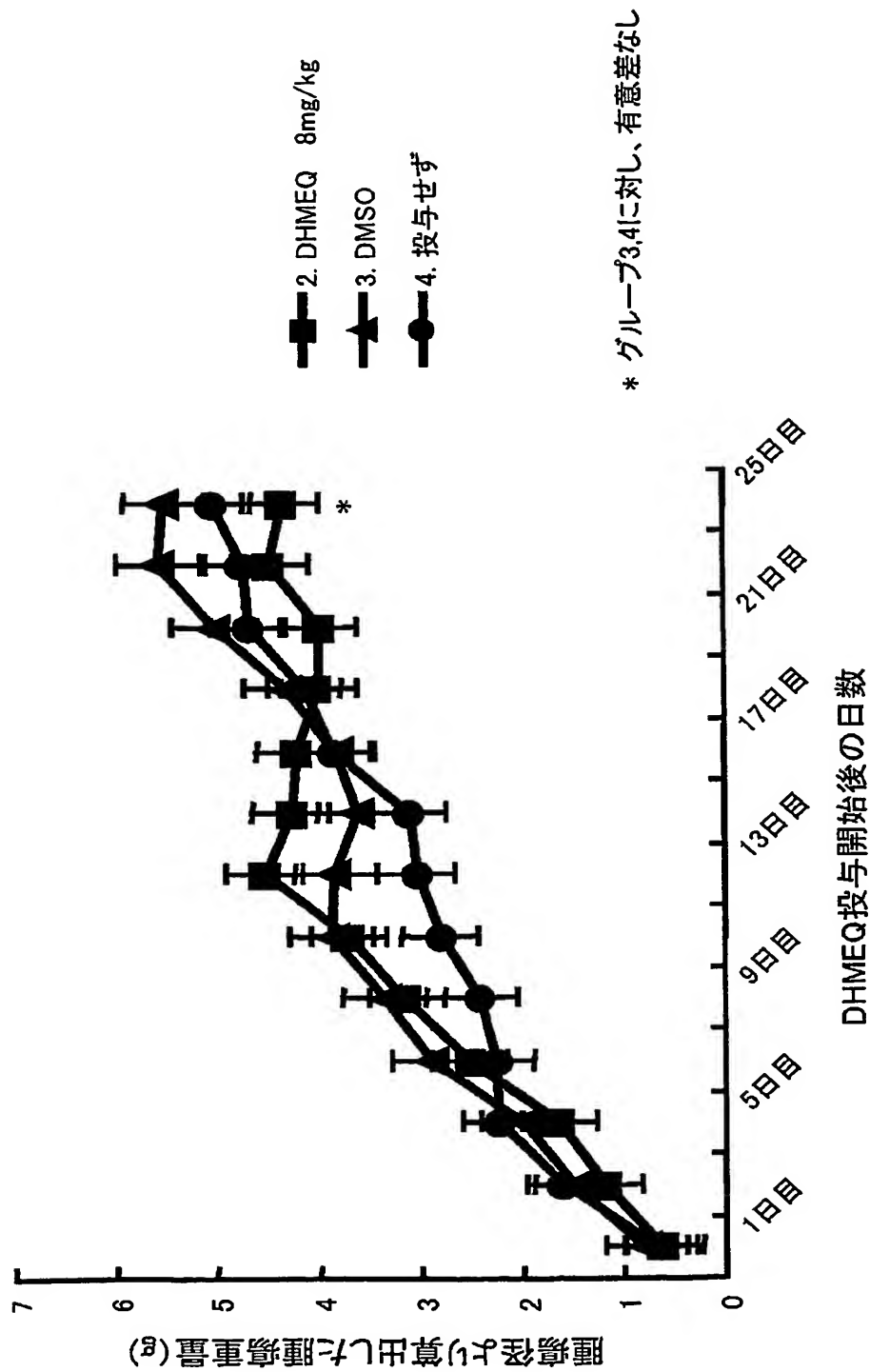
【図 1】



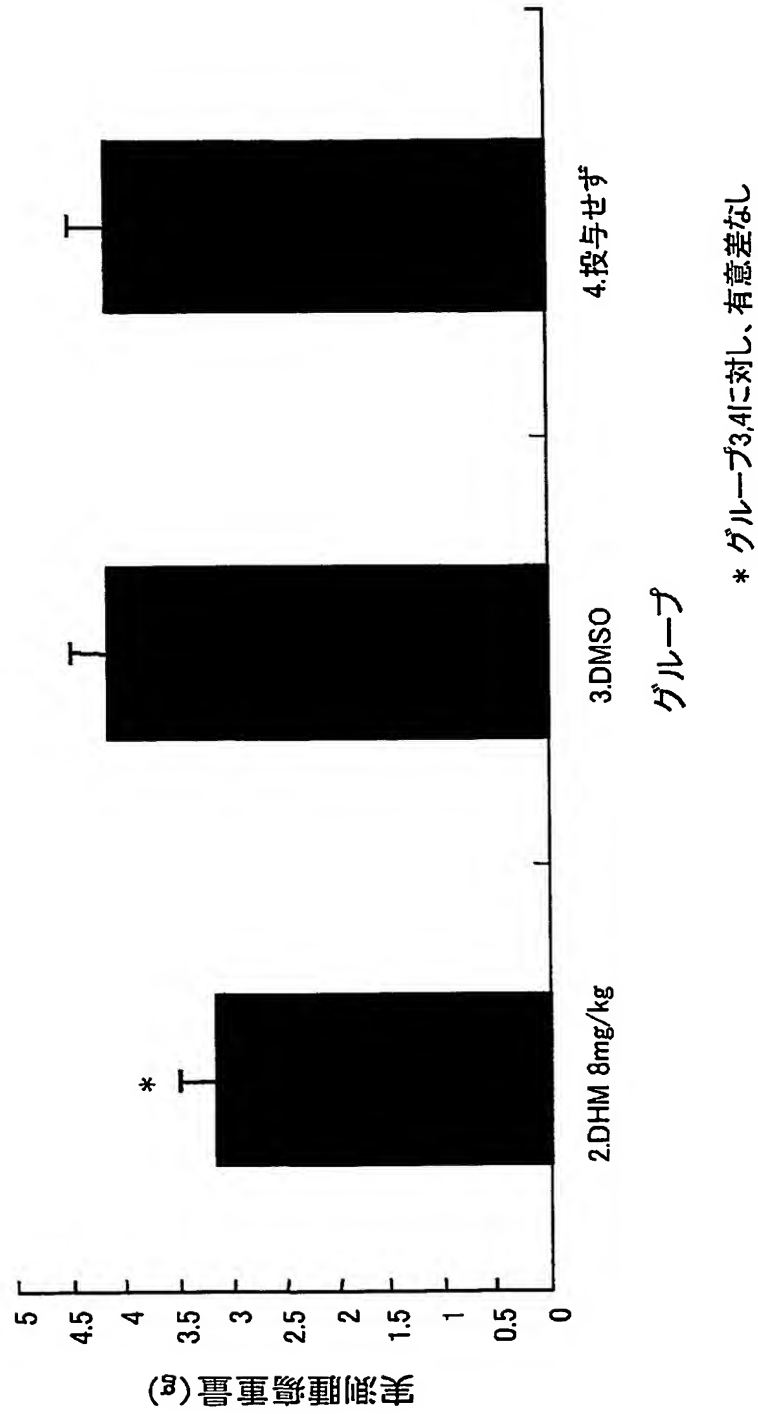
【図 2】



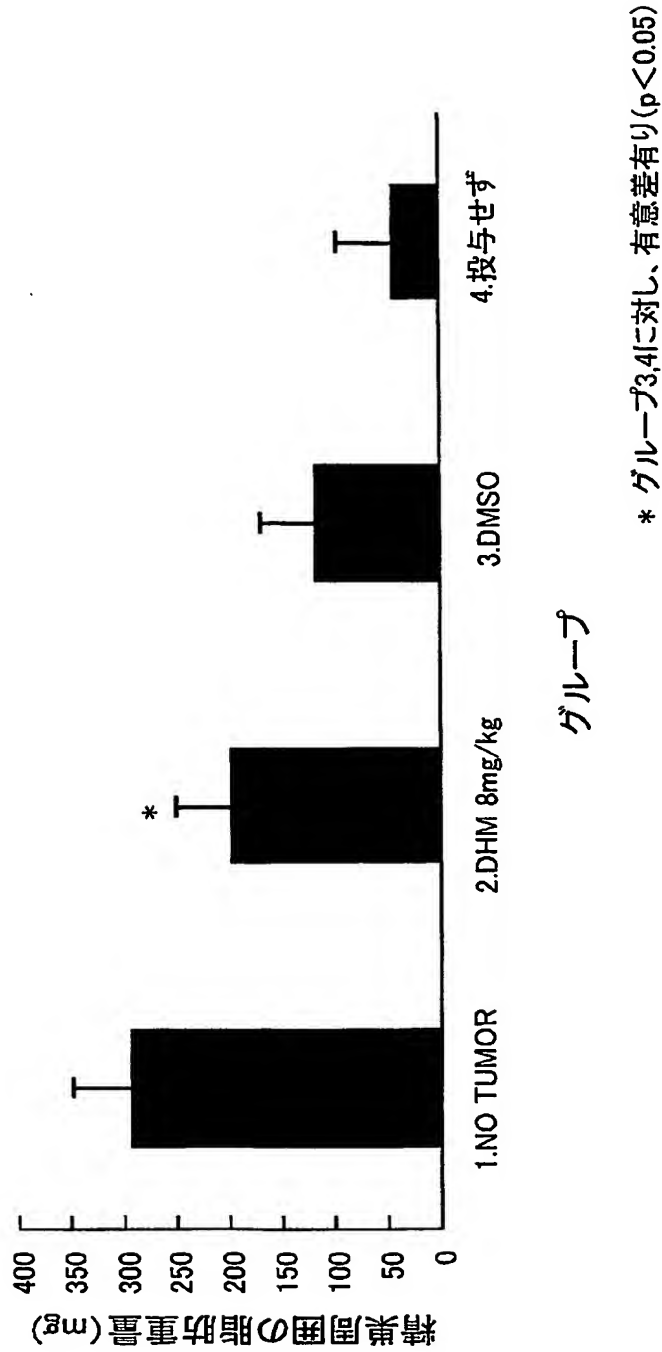
【図 3】



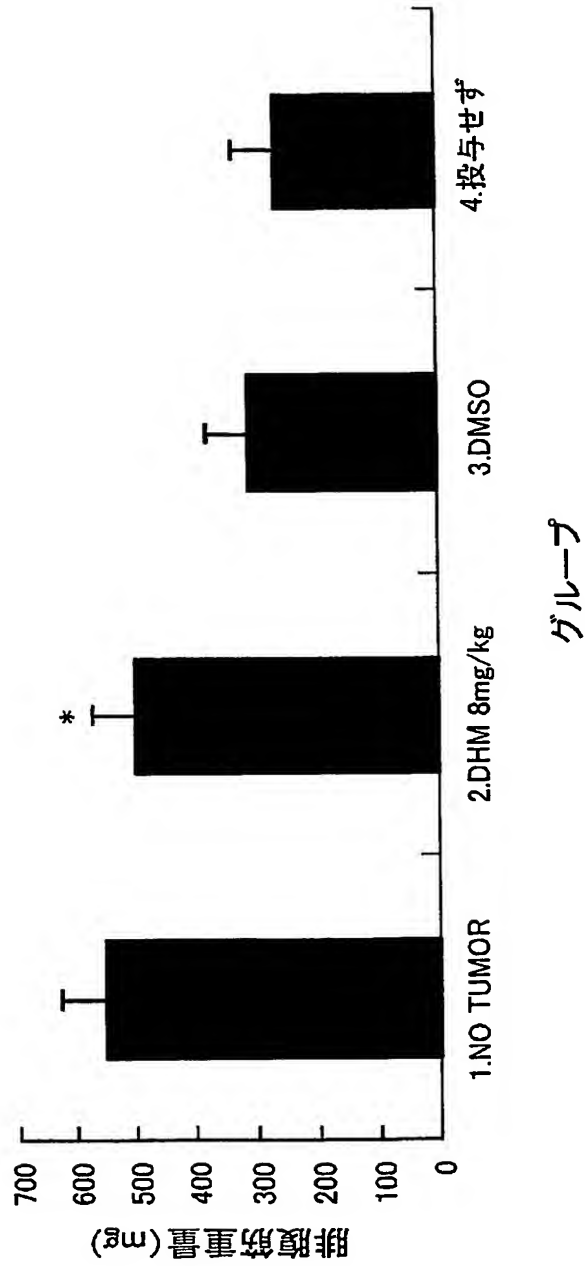
【図 4】



【図 5】

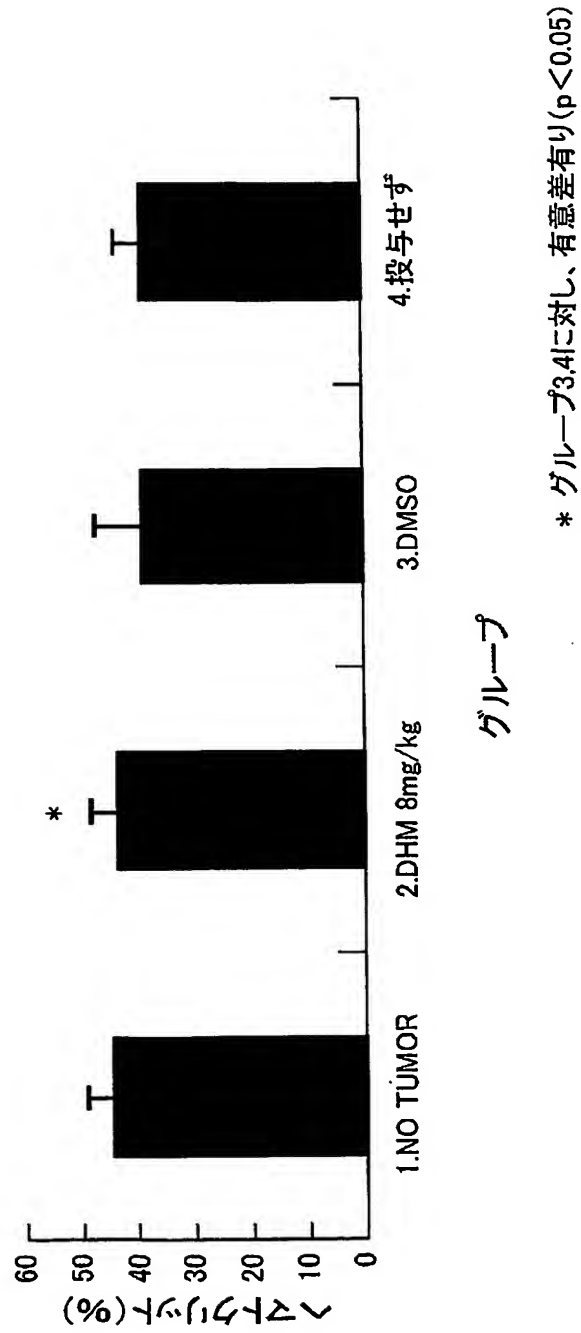


【図 6】



* グループ3,4に対し、有意差有り ($p < 0.05$)

【図 7】



【図 8】

	グループ 1	グループ 2	グループ 3	グループ 4	
	腫瘍(-) 投与せず	腫瘍(+) DHMEQ i.p.	腫瘍(+) DMSO i.p.	腫瘍(+) 投与せず	*グループ3に 対するp value
					*グループ4に 対するp value
肝臓 (mg)	1889.9 ±44.1	*1709.5 ±81.3	1593.6 ±84.2	1262.3 ±36.2	0.9362
脾臓 (mg)	109.2 ±6.4	*275.9 ±22.2	354.2 ±40.9	241.2 ±35.1	0.0691
腎臓 (mg)	562.9 ±16.8	*460.3 ±22.5	423.7 ±20.1	338.1 ±9.3	0.9818
精巣 (mg)	212.4 ±9.0	*203.2 ±8.2	153.0 ±9.7	127.8 ±5.9	< 0.0001
肺 (mg)	204.6 ±7.7	*204.6 ±13.8	189.5 ±10.8	156.8 ±2.9	0.3050
心臓 (mg)	163.3 ±4.5	*144.7 ±4.3	127.9 ±4.0	114.4 ±2.3	0.0034
腫瘍 (g)		*3.2 ±0.6	4.2 ±0.8	4.1 ±1.1	0.3511
					0.4027

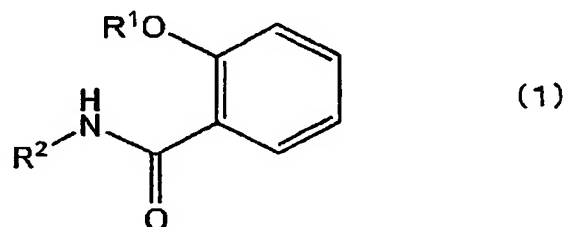
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 悪疫質の症状を予防または改善する、特異性の高い悪疫質治療剤を提供する。

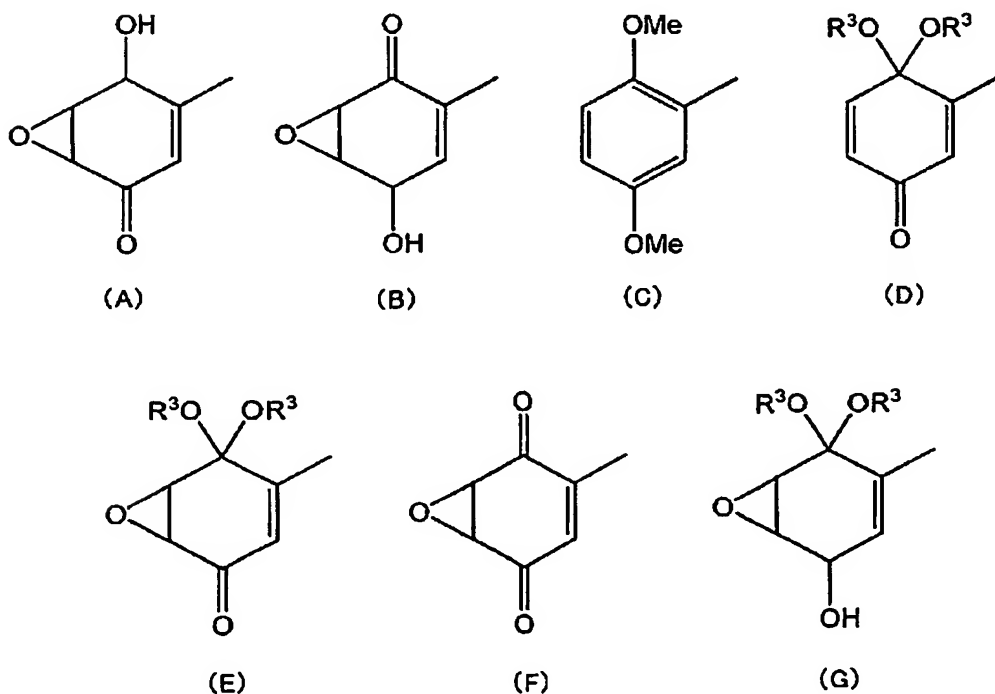
【解決手段】 下記の一般式(1)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする悪疫質治療剤。

【化1】



(式中、 R^1 は水素原子またはC 2～4 のアルカノイル基であり、 R^2 は、下記の式(A)から(G)のいずれかで表される基である。)

【化2】



(式中、 R^3 はC 1～4 のアルキル基である。)

【選択図】

図 2

職権訂正履歴 (職権訂正)

特許出願の番号	特願 2003-037167
受付番号	50300240892
書類名	特許願
担当官	清野 貴明 7650
作成日	平成15年 2月18日

<訂正内容1>

訂正ドキュメント

明細書

訂正原因

職権による訂正

訂正メモ

【図面の簡単な説明】の欄が適切に記載されていないので訂正しました。

訂正前内容

【0041】

【簡単な図の説明】

【0042】

【図1】

本発明の一実施例において、p6kb-LucをJCA-1細胞にトランスフェクトし、様々な濃度のDHMEQを投与した時のルシフェラーゼ活性を示すグラフである。

【0043】

【図2】

本発明の一実施例において、JCA-1細胞を接種した担癌マウスにDHMEQを投与した時のマウスの体重の時間的変化を示すグラフである。

【0044】

【図3】

本発明の一実施例において、JCA-1細胞を接種した担癌マウスにDHMEQを投与した時の腫瘍径より算出した腫瘍重量の時間的変化を示すグラフである。

【0045】

【図4】

本発明の一実施例において、JCA-1細胞を接種した担癌マウスにDHMEQを投与開始後26日目の腫瘍重量を示すグラフである。

【0046】

【図5】

次頁有

職権訂正履歴 (職権訂正) (続き)

本発明の一実施例において、JCA-1細胞を接種した担癌マウスにDHMEQを投与開始後26日目の精巣周囲の脂肪の重量を示すグラフである。

【0047】

【図6】

本発明の一実施例において、JCA-1細胞を接種した担癌マウスにDHMEQを投与開始後26日目の腓腹筋の重量を示すグラフである。

【0048】

【図7】

本発明の一実施例において、JCA-1細胞を接種した担癌マウスにDHMEQを投与開始後26日目のヘマトクリット値を示すグラフである。

【0049】

【図8】

本発明の一実施例において、JCA-1細胞を接種した担癌マウスにDHMEQを投与開始後26日目に解剖して測定した各臓器の重量を示す表である。

訂正後内容

【図面の簡単な説明】

【図1】

本発明の一実施例において、p6kb-LucをJCA-1細胞にトランスフェクトし、様々な濃度のDHMEQを投与した時のルシフェラーゼ活性を示すグラフである。

【図2】

本発明の一実施例において、JCA-1細胞を接種した担癌マウスにDHMEQを投与した時のマウスの体重の時間的变化を示すグラフである。

【図3】

本発明の一実施例において、JCA-1細胞を接種した担癌マウスにDHMEQを投与した時の腫瘍径より算出した腫瘍重量の時間的变化を示すグラフである。

【図4】

本発明の一実施例において、JCA-1細胞を接種した担癌マウスにDHMEQを投与開始後26日目の腫瘍重量を示すグラフである。

【図5】

本発明の一実施例において、JCA-1細胞を接種した担癌マウスにDHMEQを投与開始後26日目の精巣周囲の脂肪の重量を示すグラフである。

【図6】

本発明の一実施例において、JCA-1細胞を接種した担癌マウスにDHME

次頁有

職権訂正履歴 (職権訂正) (続き)

Qを投与開始後26日目の腓腹筋の重量を示すグラフである。

【図7】

本発明の一実施例において、JCA-1細胞を接種した担癌マウスにDHMEQを投与開始後26日目のヘマトクリット値を示すグラフである。

【図8】

本発明の一実施例において、JCA-1細胞を接種した担癌マウスにDHMEQを投与開始後26日目に解剖して測定した各臓器の重量を示す表である。

次頁無

特願 2003-037167

出願人履歴情報

識別番号

[899000079]

1. 変更年月日

1999年 9月17日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都港区三田2丁目15番45号

氏 名

学校法人慶應義塾